

Estudio de las reacciones de acetilación en TEAA, un líquido iónico asequible y reciclable.

Leticia Lafuente, Gisela Díaz, Agustín Ponzinibbio, Rodolfo Bravo.

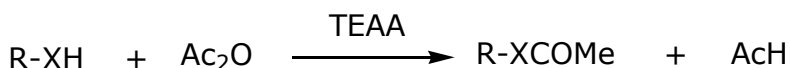
Laboratorio de estudio de compuestos orgánicos (LADECOR), Facultad de Ciencias exactas, UNLP.

Calle 47 y 115, La Plata, c.p. 1900, Bs. As.

leti.lafuente@gmail.com

Introducción

La acetilación de grupos amino, hidroxilos y tioles es una de las transformaciones más utilizadas en la síntesis orgánica ya que ofrece un protocolo eficiente en la protección de estos grupos funcionales al llevar a cabo síntesis con varios pasos.ⁱ Si bien es una reacción conocida y ampliamente utilizada en los últimos años se han desarrollado métodos alternativos más eficientes, selectivos y amigables con el medio ambiente. La aplicación de líquidos iónicos como un medio original de reacción, puede proveer una solución conveniente a dos problemas: el uso de solventes orgánicos volátiles y la reutilización de catalizadores.ⁱⁱ Se le ha dado una especial atención a líquidos iónicos que contienen el catión imidazolio, sin embargo su aplicación industrial está limitada por su alto precio y baja capacidad de reuso.ⁱⁱⁱ El acetato de trietilamonio (TEAA) es un líquido iónico asequible recientemente utilizado en síntesis orgánica como solvente y catalizador.^{iv} Este líquido es estable frente al aire y al agua y se sintetiza fácilmente a partir de trietilamina y ácido acético, compuestos relativamente baratos. En este trabajo se ha utilizado el líquido iónico TEAA no solo como solvente efectivo para una gran variedad de alcoholes, tioles, aminas y sacáridos, sino también como un catalizador activo para la acetilación selectiva.



R=alquil, fenil, azúcar


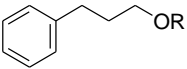
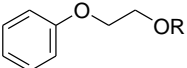
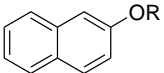
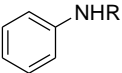
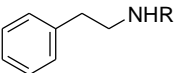
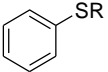
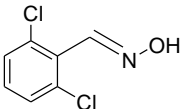
X=O, N, S

Resultados

Alcoholes, tioles, aminas y oximas estructuralmente diversos se acetilaron bajo condiciones de reacción suaves para dar los correspondientes acetatos con muy buenos rendimientos. En un experimento típico, 1 mmol de sustrato fue disuelto, mediante agitación magnética, en 2 ml de TEAA. Luego se agregaron al medio de reacción 1,0 equivalente de anhídrido acético por grupo nucleofílico y se monitoreó la reacción por cromatografía en capa delgada (TLC). Las acetilaciones son, en general, razonablemente

rápidas y limpias. No se han generado productos secundarios en ninguna reacción. Los productos, que fueron obtenidos por destilación directa desde el medio de reacción o por extracción con éter etílico, tienen alta pureza y no requieren purificación adicional como se observa por espectroscopía ^1H y ^{13}C RMN.

Tabla 1. Acetilación selectiva de varios grupos funcionales en TEAA con 1,0 equivalente de anhídrido acético.

Entrada	Sustrato R=H \rightarrow R=Ac	T ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (h)	Rend% ^a
1		T.AMB	0,5	--
2		T.AMB	0,5	69
3		T.AMB	1	70
4		60	2,5	72
5		50	2	66
6		50	2	67
7		50	1,5	--
8		T.AMB	1,5	65

^a Rendimientos del producto aislado

Es sabido que los distintos grupos nucleofílicos poseen reactividad diferenciada frente a la reacción de acetilación. Se decidió investigar la factibilidad de protecciones selectivas de grupos hidroxilos en presencia de fenoles en sustratos más complejos. Como era de esperar, la utilización de 1,0 equivalente de anhídrido acético y condiciones suaves de reacción produjeron el producto monoacetilado. Los resultados que se muestran en la siguiente tabla, ilustran la alta selectividad de nuestro protocolo.

Tabla 2. Acetilación selectiva de compuestos con varios grupos funcionales en TEAA con 1,0 equivalente de anhídrido acético.

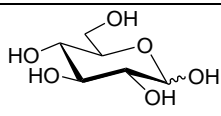
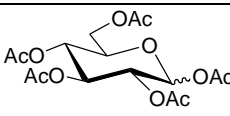
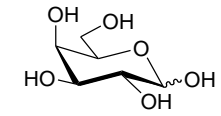
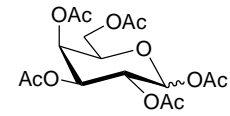
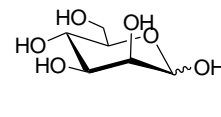
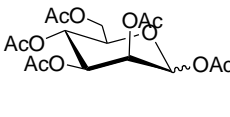
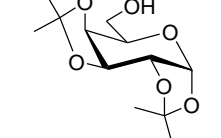
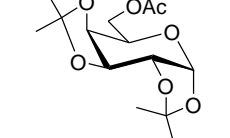
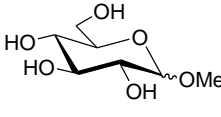
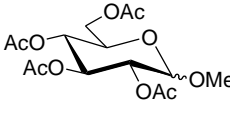
Entrada	Sustrato	Producto	T (°C)	Tiempo (h)	Rend% ^a
1			T.AMB	0,5	75
2			50	2,5	67
3			T.AMB	1,5	70
4			50	2	67

^a Rendimientos del producto aislado

Alentados por los resultados obtenidos, investigamos la viabilidad de la metodología desarrollada para la acetilación de hidratos de carbono. La mayoría de los métodos usualmente utilizados sufren de algunas desventajas como baja selectividad anomérica y el uso de agentes corrosivos y contaminantes. Además su costo y toxicidad limitan la aplicación de estos métodos. Por lo tanto la introducción de nuevas metodologías de síntesis que permitan la acetilación de derivados de hidratos de carbono se encuentra en constante demanda.

En primer lugar estudiamos la solubilidad de azúcares en TEAA. La glucosa es soluble en este líquido a más de 10 % en peso a temperatura ambiente. En la mayoría de reacciones de acetilación catalizadas por ácidos de Lewis, varios grupos funcionales pueden sufrir modificaciones. Los grupos lábiles usualmente presentes en derivados de hidratos de carbono como acetales y O-glicósidos no se disocian en las condiciones de reacción de acetilación con TEAA y los rendimientos fueron excelentes como se puede observar en las entradas 4 y 5 de la tabla 3.

Tabla 3. Acetilación de azúcares en TEAA con un equivalente de anhídrido acético por grupo funcional.

Entrada	Sustrato	Producto	T (°C)	Tiempo (h)	$\alpha:\beta$	Rend. %
1			60	2,5	18:82	65
2			60	2,5	12:88	69
3			60	2,5	20:80	67
4			60	2,5	--	65
5			60	2,5	--	64

^aRendimientos de los productos aislados

Como era de esperar la reacción procede con una alta selectividad anomérica β . El líquido iónico pudo ser reutilizado 3 veces sin alterar el rendimiento de la reacción.

Conclusiones

En conclusión, el procedimiento presentado, que no necesita catalizador, proporciona un método de acetilación potente y versátil para alcoholes, fenoles, tioles, aminas y oximas. Además, el líquido iónico no sólo es un disolvente excelente para sacáridos sino también un catalizador efectivo para su *O*-acetilación con alta selectividad anomérica β . Además, se utilizó una pequeña cantidad de anhídrido acético (1 equivalente por grupo funcional) en el procedimiento en comparación con otros métodos conocidos.

Referencias

ⁱ(a) Greene T. W. and Wuts P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 3rd edn., **1999**, p. 150; (b) Larock R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH, New York, 2nd edn., **1999**, p. 1955.

ⁱⁱ(a) Dwek, R. A. *Chem. Rev.***1996**, *96*, 683-720. (b) Davis, B. G. *Chem. Rev.***2002**, *102*, 579–601.(c) Oshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.***1993**, *93*, 1503–1531.

ⁱⁱⁱ(a) Weyershausen, B.; Lehmann, K. *Green Chem***2005**, *7*, 15-19 (b) Weyershausen B., Hell K., Hesse U. *Green. Chem.***2005**, *7*, 283-287.

^{iv}(a) Dhananjay, M. *Res. J. Chem. Environ.*, **2011**, *15*, 160-163.(b) Parmar, N.J.; Pansuriya, B.R.; Barad, H.A.; Parmar, B.D.; Kant, R.; Gupta, V.K. *Monatsh. Chem.*, **2013**, *144*, 865-878.